

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**EFFECTOS DE LA PREMEDICACIÓN CON CLONIDINA EN EL
COMPORTAMIENTO HEMODINÁMICO EN LOS PACIENTES SOMETIDOS A
COLECISTECTOMÍA ABIERTA EN EL HOSPITAL DE CONCENTRACIÓN
SATÉLITE DE JULIO A DICIEMBRE DEL 2011.**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL DEL ESTADO DE MÉXICO Y
MUNICIPIOS
HOSPITAL DE CONCENTRACIÓN SATÉLITE**

**TESIS
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA**

**PRESENTA
M. C. VIRGINIA VENEGAS LÓPEZ.**

**DIRECTOR DE TESIS:
E. EN ANEST. CUITLAHUAC MÁRQUEZ ZAPIEN.
ASESOR DE TESIS:
E. EN ANEST. EMMA GONZÁLEZ HIDALGO.**

**REVISORES DE TESIS:
E. EN ANEST. BLANCA NIEVES MORA AREVALO.
E. EN ANEST. JUANA OLIVIA HERNÁNDEZ RIVERA.
DR. P. JAVIER JAIMES GARCÍA.
E. EN ANEST. JUAN MANUEL SOTO CARRILLO**

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO

2013.

**EFFECTOS DE LA PREMEDICACIÓN CON CLONIDINA EN EL
COMPORTAMIENTO HEMODINÁMICO EN LOS PACIENTES SOMETIDOS A
COLECISTECTOMÍA ABIERTA EN EL HOSPITAL DE CONCENTRACIÓN
SATÉLITE DE JULIO A DICIEMBRE DEL 2011.**

A mis padres por que este logro es suyo, gracias por siempre estar para mí.

Los amo.

INDICE

Resumen.....	1
1. ANTECEDENTES.....	3
1.1. Respuesta hemodinámica ante el estímulo quirúrgico.....	3
1.2. Premedicación en anestesia.....	5
1.3. Alpha 2 agonistas	7
1.3.1. Receptores adrenergicos	7
1.4. Clonidina.....	11
1.4.1. Química de la clonidina.....	12
1.4.2. Forma farmacéutica.....	12
1.4.3. Dosis.....	13
1.4.4. Farmacocinética.....	13
1.4.5. Farmacodinamia.....	15
1.4.6. Efectos secundarios	16
1.4.7. Interacciones con otros medicamentos	17
1.4.8. Precauciones y contraindicaciones.....	18
1.4.9. Restricciones y uso durante el embarazo y la lactancia.....	19
1.4.10. Sobredosis.....	19
1.4.11. Usos en anestesiología.....	20
2. Planteamiento de problema.....	23
3. Justificación.....	25
4. Hipótesis	28
4.1. Hipótesis	28
4.2. Hipótesis nula	28
4.3. Operacionalización de la hipótesis.....	28
5. Objetivos.....	29
5.1. Objetivo general.....	29
5.2. Objetivos particulares.....	29
6. Método.....	29
6.1. Diseño del estudio.....	29
6.2. Operacionalización de las variables.....	30
6.3. Universo de trabajo.....	31
6.3.1. Criterios de inclusión.....	31
6.3.2. Criterios de exclusión	31
6.3.3. Criterios de eliminación.....	32
6.4. Instrumentos de investigación.....	32
6.5. Desarrollo del proyecto.....	33
6.6. Diseño del análisis.....	34
7. Implicaciones éticas.....	34
8. Resultados.....	35
9. Discusión.....	47
10. Recomendaciones	51
11. Bibliografía.....	52
12. Anexos.....	56

Resumen: **Objetivo:** Analizar el comportamiento hemodinámico en los pacientes sometidos a colecistectomía abierta premedicados con clonidina, para corroborar si existe mayor estabilidad hemodinámica **Diseño:** Descriptivo, prospectivo y observacional. **Pacientes:** 30 pacientes sometidos a colecistectomía abierta programada. **Métodos:** El grupo de estudio recibió clonidina 0.2 mg vía oral media hora antes del procedimiento. El grupo control no recibió medicación pre anestésica. Se evaluó la frecuencia cardíaca y la tensión arterial media basal y durante la inducción, intubación, incisión, transoperatorio y llegada a recuperación, las tasa de fentanil, el CAM (concentración alveolar mínima) de sevoflurano. De igual forma se registraron los efectos secundarios e indeseables del medicamento. **Resultados:** Se observó una disminución de la respuesta a los estímulos de estrés de hasta una 30% del grupo clonidina con respecto al control en la tensión arterial media con una menor variabilidad. $P < 0.05$ Lo mismo se observó con la frecuencia cardíaca aunque en menor impacto. Se observó una disminución en el uso de fentanil y sevoflurano. Se presentó hipotensión, sequedad de boca y bradicardia. **Conclusiones:** La administración de clonidina previa a la cirugía mostró una mejora significativa en la estabilidad hemodinámica. Además ofrece la ventaja de: disminución los requerimientos de los anestésicos con una recuperación anestésica más rápida y mejor, que resulta en un beneficio para el paciente. **Palabras clave:** estabilidad hemodinámica, clonidina, medicación preanestésica.

Abstract: Objective: To analyze the hemodynamic behavior in patients undergoing open cholecystectomy premedicated with clonidine, to corroborate if there is a greater hemodynamic stability **Design:** Descriptive, prospective and observational. **Patients:** 30 patients undergoing cholecystectomy open scheduled. **Methods:** The study group received clonidine 0.2mg by mouth half an hour before the procedure. The control group received no medication pre anesthetic. We assessed the heart rate and mean arterial pressure and basal during induction, intubation, incision, transoperative and arrival to recovery the rate of fentanyl, the CAM (minimum alveolar concentration) of sevoflurane. In the same way were recorded and undesirable side effects of the medication. **Results:** There was a decrease in the response to stress stimuli up to a 30% of the clonidine group compared with the controls in the mean arterial pressure with less variability. $P < 0.05$ The same was observed with the heart rate but to a lesser impact. It was observed a decrease in the use of fentanyl, and sevoflurane. Was presented hypotension, dry mouth and bradycardia. **Conclusions:** The administration of clonidine prior to the surgery showed a significant improvement in the hemodynamic stability. It also has the advantage as well as decrease the requirements of the anesthetics with a anesthetic recovery faster and better, which results in a benefit for the patient. **Keywords:** hemodynamic stability, clonidine premedication.

1. MARCO TEORICO

1.1 RESPUESTA HEMODINÁMICA ANTE EL ESTIMULO QUIRÚRGICO.

En el ambiente hospitalario los pacientes se exponen a diferentes tipos de estrés anestésico y quirúrgico que potencialmente pueden afectar su integridad anatómica y funcional, o incluso la vida. Como una respuesta a este, el organismo desencadena una serie de mecanismos dirigidos a mantener la homeostasis mediante la liberación de factores que tienen acciones biológicas. (1) Esto es de vital importancia para el médico anesthesiologo, el cual puede prevenir o atenuar estas respuestas en el mejor beneficio del paciente.

La combinación de los cambios autonómicos, hormonales y catabólicos que acompañan a la cirugía se ha denominado “respuesta al estímulo quirúrgico”.

(2) El estímulo desencadena un conjunto de alteraciones en el paciente generando respuestas secretorias del eje neuro-hipofisio-suprarrenal. (3)

Hans Selye, un psicofisiologo alemán define este fenómeno como: síndrome general de adaptación; una respuesta fisiológica estereotipada que se produce en el organismo ante un estímulo, que ayuda al organismo a adaptarse y que es independiente del tipo de estímulo que lo provoca. (4) Ejemplo de esto podría ser una cirugía de urgencia o electiva pues conlleva los mismos cambios aunque no en la misma magnitud.

El estímulo quirúrgico genera una respuesta refleja que generalmente es desfavorable. Pese a que esta respuesta cumple una misión protectora y es activada en forma instantánea. Se inicia en el hipotálamo con la producción

del Factor Liberador de Corticotropina dirigida al sistema circulatorio de la Glándula Pituitaria, la cual, segrega la Hormona Adenocorticotropa a través del eje hipotálamo-pituitaria-suprarrenal produciendo hormonas glucocorticoides, especialmente cortisol. (5) Activando así mismo el eje simpático-suprarrenal medular, el cual genera la secreción de catecolaminas como la adrenalina y noradrenalina. (4)

En los adultos la respuesta simpática consiste en un incremento de la actividad del centro cardioacelerador, la liberación de noradrenalina en los lechos vasculares. (6)

La noradrenalina es la sustancia segregada por las terminaciones de los nervios vasoconstrictores, actúa directamente en los receptores alfa adrenérgicos del musculo liso vascular provocando vasoconstricción. (7)

Todo lo anterior se asocia a un incremento del índice cardíaco y del consumo de oxígeno miocárdico. En pacientes con cardiopatía isquémica, este estímulo puede ocasionar una isquemia e incluso un infarto del miocardio. (2)

Esta respuesta también repercute sobre el cerebro aumentando la actividad electroencefálica, hay aumento del consumo de oxígeno cerebral y del flujo sanguíneo cerebral lo que conlleva a aumento de la presión intracraneal. También puede observarse aumento de la presión intraocular. (6) el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica definida como: mantener los signos vitales en parámetros normales sin variaciones importantes en los mismos es de gran importancia para el médico anestesiólogo, y aunque

sabemos de ante mano que esta respuesta puede suprimirse mediante una profundidad anestésica mayor, esto a su vez provocaría mayor retardo en la recuperación del paciente y mayor costo.

La prevención de la respuesta simpática al estímulo quirúrgico puede obtenerse con una profundidad anestésica suficiente en los momentos críticos de la cirugía, sin embargo, la administración previa de ciertos fármacos puede prevenir las elevaciones peligrosas de la tensión arterial y frecuencia cardíaca, lo que evitaría la morbilidad y mortalidad de estos padecimientos. (8)

1.2 PREMEDICACIÓN EN ANESTESIA.

Una de las primeras anotaciones sobre premedicación anestésica data de 1874, Clover apuntaba: “Me gusta dar una cucharadita de coñac sin agua con unos pocos minutos de antelación, pero no tanto como una cucharadita sopera. Si se da vino o si el paciente pide un poco de agua con el coñac, habrá que dárselo media hora antes de inhalar para dar tiempo para la absorción”

La primera vez que apareció la palabra premedicación fue en un artículo del anesthesiólogo-editor norteamericano Mc Mechan, publicado en el año 1920. Durante los cincuenta años subsiguientes a la introducción de la anestesia, la técnica sólo se empleó esporádicamente.

La premedicación comprende el conjunto de fármacos que se administran previamente a una anestesia general o locoregional, antes de la entrada a

quirófano y en sentido estricto, la premedicación no se aplica al producto benzodiazepínico o morfínico que se administra en el bloque operatorio unos minutos antes de la inducción anestésica.

La medicación preanestésica comprende la administración de fármacos en el período preoperatorio destinados a reducir la ansiedad, obtener una adecuada sedación manteniendo la estabilidad cardiorrespiratoria, disminuir la hiperactividad simpática y los requerimientos anestésicos, prevenir el exceso de secreciones, minimizar el riesgo de vómitos y facilitar la inducción anestésica (9).

Para todo ello se han evaluado distintos medicamentos entre los cuales podemos encontrar un grupo bastante peculiar como son: los alpha 2 agonistas; entre los cuales se encuentran la clonidina y dexmedetomidina, que son, en este grupo, los que han tenido mayor auge en el terreno de la medicación preanestésica. Por mencionar algunos otros también se encuentran la clorpromacina, las benzodiazepinas, tales como el diazepam, la morfina, los barbitúricos como el pentobarbital el secobarbital etc. Así como los preparados en paletas para los pacientes pediátricos y la administración de fármacos vía intranasal.

1.3 ALPHA 2 AGONISTAS

1.3.1 Receptores adrenérgicos.

Los receptores adrenérgicos fueron diferenciados por Ahlquist en 1948 en alfa y beta basándose en respuestas características a diferentes aminas. En seguida se encontró que existían subclases que regulaban la liberación presináptica, de esto surge la clasificación alfa 1 postsinápticos y alfa 2 presinápticos, clasificación que estaba basada en respuestas a yohimbina y prazosin. (10) Así la Prazosina es un antagonista más potente de la alfa-1 receptores, mientras que los receptores alfa-2 son más sensibles a la yohimbina. (11) Su localización y respuesta se ejemplifica en la tabla 1.

Tabla 1

Receptores alpha adrenergicos.			
Receptor	Antagonistas	Tejido	Respuestas
α_1	Prazocina	Musculo liso vascular	Contracción
		Musculo liso genitourinario.	Contracción
		Hígado	Glucogenolisis; gluconeogenesis
		Musculo liso intestinal	Hiperpolarización y relajación.
		Corazón.	Aumento de la fuerza contráctil; arritmias
α_2	Yohimbina	Islotes pancreáticos (células β)	Disminución de la secreción de insulina.
		Plaquetas	Agregación.
		Terminaciones Nerviosas	Disminución de la descarga de Noradrenalina
		Músculo liso vascular	Contracción.

Tomado en fragmento de: Hardman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Novena edición. Pag 134.

Sin embargo, existe una heterogeneidad en relación a los adrenorreceptores alpha 2 ya que existen tanto en forma pre y postsináptica

así como extrasináptica y estos no están ligados a liberación de neurotransmisores.

Los receptores adrenérgicos α -2 pueden subdividirse aún más en hasta cuatro posibles subtipos. Muchas de las acciones se han atribuido a la postsináptica alpha 2 del receptor, incluyendo la vasoconstricción arterial y venosa, la agregación plaquetaria, la inhibición de la liberación de insulina, la inhibición de la motilidad intestinal, la estimulación de la liberación de la hormona del crecimiento, y la inhibición de la liberación de la hormona antidiurética. (11)

Los receptores alfa-2 se pueden encontrar en las vías colinérgicas, así como en las vías adrenérgicas, son capaces de modular de manera significativa la actividad parasimpática también. La investigación actual implica que los receptores α -2 en las vías de estimulación parasimpática juegan un papel en la modulación de la mediación barorreceptor reflejo vagal de la frecuencia cardíaca (bradicardia), broncoconstricción, y salivación (boca seca). (11)

Los adrenorreceptores son receptores transmembrana que reaccionan con ligandos extracelulares específicos. Pertenecen al grupo 2, es decir, son el tipo de receptores que funcionan a través del acoplamiento con la proteína G. (10)

Profundizar en los aspectos de la estructura molecular, proteína G y sistemas de señalización transmembrana se apartan de este estudio, pero es importante mencionar que la ocupación de estos receptores agonistas por sustancias endógenas (adrenalina o noradrenalina) o exógenas (clonidina)

activan las proteínas G1 1-3 y G0 siendo modificada la permeabilidad de distintos canales iónicos (Ca^{2+} y K) y/o la concentración de segundos mensajeros intracelulares. (10)

En cuanto a la modulación de los canales iónicos: la hiperpolarización neuronal es un elemento clave en el mecanismo de acción de los alpha 2 agonistas. Esto se lleva a cabo mediante la activación de canales de K mediado por proteínas Gi, lo que causa una disminución en frecuencia de descarga de las células excitables en el sistema nervioso central. De igual modo hay una disminución en la conductancia del ión Ca^{++} lo que provoca una disminución en la liberación de neurotransmisores y es uno de los mecanismos principales de acción de estos adrenorreceptores, es independiente del AMPc y esta mediado por proteínas Go. (10)

Su distribución se ha estudiado mediante estudios auto radiográficos con (H) p- aminoclonidina. En el cerebro humano una de las densidades más altas es el nervio vago y este puede ser el sitio responsable de la bradicardia e hipotensión en estos agonistas. Otro de los sitios con gran cantidad de receptores alpha 2 esta locus coeruleus, que es el núcleo noradrenergico predominante en el cerebro y un modulador indispensable para la vigilia. Los efectos hipnóticos- sedantes de los alpha agonistas se han atribuido a este sitio en el sistema nervioso central. En la medula espinal la columna celular intermedio lateral y la sustancia gelatinosa son sitios de unión de alpha 2 agonistas; así mismo se ha encontrado a estos receptores en coexistencia

con receptores opioides. Lo que permite una interacción sinérgica aditiva con los demás anestésicos. (10)

Los receptores adrenérgicos presinápticos están presentes en los nervios simpáticos terminales y en las neuronas noradrenérgicas en el sistema nervioso central en las cuales inhiben la liberación de noradrenalina. Los adrenoreceptores alfa 2 postsinápticos existen en numerosos tejidos como el hígado, páncreas, plaquetas, riñón, tejido graso y el ojo. (10)

La médula dorsal tiene una alta densidad de receptores alfa 3 y su activación tiene, además, efectos bradicárdicos e hipertensivos de los agonistas alfa 2 adrenérgicos. (10)

A nivel periférico los hay a nivel pre y postsináptico. Estas son algunas de acciones fisiológicas mediados por estos receptores: a nivel de sistema nervioso central su estimulación presináptica provoca inhibición en la liberación de noradrenalina, acetilcolina, serotonina, dopamina y sustancia P; en este mismo sistema tanto a nivel pre como postsináptico y que incluye la medula espinal existe inhibición de la descarga neuronal, hipotensión, bradicardia, sedación, analgesia y midriasis. A nivel vascular y sobre músculo liso produce vasoconstricción y en plaquetas promueve su agregación. Sobre el tracto gastrointestinal hay disminución de salivación, de secreciones y motilidad. En el sistema endocrino hay disminución en la secreción de insulina y aumento de hormona del crecimiento, en el tejido adiposo inhibe la lipólisis. Sobre el riñón hay inhibición en la liberación de renina, aumento en la tasa de filtración glomerular y aumento en la secreción de sodio y agua. Finalmente a nivel ocular provoca disminución en forma dosis dependiente.

La clonidina actúa como un imitador del transmisor a nivel del receptor postsinápticos, como un simpaticomimético (periferia) con disminución de la emisión de impulsos simpáticos a nivel de sistema nervioso central. (12)

En la práctica clínica-anestesiológica la clonidina, se usa como pre medicación por sus condiciones potenciales de analgesia y sedación como favorecedores de la conducción anestésica. La clonidina se administra sola (tiene efecto sedante y ansiolítico) o asociada un sedante. Favorece la estabilidad cardiovascular, de modo que podría evitar algunos episodios isquémicos en enfermos coronarios.

1.4 CLONIDINA

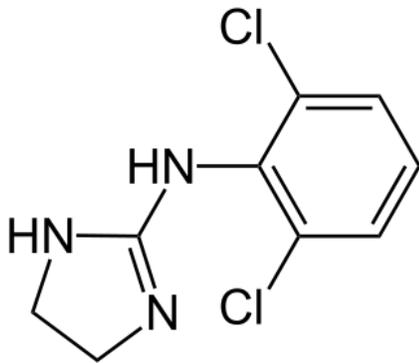
La clonidina fue usada inicialmente por Hoefke y Kobinger en 1996 como descongestivo nasal tópico pero se observó que causaba hipotensión, sedación y bradicardia. (12)

La clonidina, es un derivado imidazolinico, químicamente afín a la fentolamina y a la tolazolina, fue sintetizada a principios de la década de los 60; tiene acciones mediadas por adrenorreceptores alfa2 pre y postsinápticos, así como un agonista alfa1 débil. Sus efectos predominantes son disminución de la tensión arterial y frecuencia cardíaca, sedación, disminución de la salivación, así como disminución de las catecolaminas plasmáticas.

1.4.1 Química de la clonidina.

La formula estructural de clonidina es la siguiente:

N-(2,6-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-amina



Datos químicos	
Fórmula	C ₉ H ₉ Cl ₂ N ₃
Peso mol.	230.093 g/mol

1.4.2 Forma farmacéutica.

- Tabletas (Catapres, Dixarit) 0.25 mg, 0.75 mg, 0.100mg, 0.15 mg, 0.200mg, 0.3 mg
- Parche transdérmico (Catapres-TTS) El parche de clonidina está disponible en 3.5, 7.0 y 10.5 cm de tamaño, equivalentes a dosis orales de 0.1, 0.2 y 0.3 mg / d (no disponible en México)
- Inyectable para administración intravenosa o vía epidural. (Epiclonidina, Catapresan) Ámpula con 0.15 mg

1.4.3 Dosis.

★ Por vía peridural:

- En bolo de 0.15 a 0.2 mg produce una analgesia moderada. En caso necesario, la dosis puede ser aumentada hasta 0.9 mg, con esto la potencia analgésica aumenta.
- Para administración continua se recomienda iniciar con un bolo de 0.15 mg y seguir con 0.020 a 0.040 mg/h.

★ Por vía oral:

- Se han usado diferentes dosis que van desde 0.003 a 0.005 mg/kg.

★ Por vía parenteral.

- La inyección puede ser subcutánea, I.M. o I.V., con el paciente siempre en posición horizontal.
- La perfusión I.V. se recomienda a una dosis de 0.2 mcg/kg/min., y en ningún caso podrá ser mayor de 0.5 mcg/kg/min., con el fin de evitar una elevación pasajera de la presión arterial. No debe administrarse más de 150 mcg (1 ampolla) por cada infusión.

1.4.4 Farmacocinética.

La vida media α es de 2.2 a 28.7 minutos y la fase β de 6.9 a 11 horas. El volumen de distribución en estado estable es de 2.09 lt/kg. Su aclaramiento total del plasma varia de 1.87 a 4.74 ml/kg $^{-1}$ /min $^{-1}$. Después de una dosis intravenosa aproximadamente la mitad de la dosis es excretada en la orina sin cambios y el aclaramiento renal de la droga va de 1.13 a 2.83 ml/kg/min.

La vida media de eliminación del fármaco oscila de 6 a 24 horas, con una media de aproximadamente 12 horas. (10)

La vida media del fármaco puede aumentar con insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia renal la dosis se debe establecer según la respuesta individual requiriéndose de una minuciosa monitorización. Dado que durante la diálisis sólo se elimina una cantidad mínima de clonidina, no se requiere de la administración de una dosis suplementaria. (12)

Administrado por vía oral, la clonidina alcanza concentraciones plasmáticas máximas en aproximadamente 90 minutos. (13)

La clonidina (2-(2,6 diclorofenilamina)-2 imidazolina) al ser estudiada en sujetos normotensos presenta resultados farmacocinéticos en relación a concentraciones plasmáticas que pueden ser explicadas mediante una ecuación bi-exponencial; esto sugiere que la droga se distribuye en dos compartimentos, uno el sistema vascular y tejidos con gran perfusión, y segundo un compartimento de equilibrio. (10)

La clonidina es bien absorbida después de una dosis oral con biodisponibilidad cercana al 100%. En promedio el 50% de esta droga es metabolizada en hígado generando compuestos inactivos. Su unión a proteínas plasmáticas es del 20%. La relación entre la concentración y efecto evidencian que los cambios en los grados de sedación en los sujetos está directamente relacionado a una concentración de 1.5 a 2ng/ml. (10)

Se ha visto que la clonidina es más potente después de su administración espinal que con la administración sistémica.

1.4.5 Farmacodinamia.

Los principales efectos farmacológicos de la clonidina implican cambios en la presión arterial y frecuencia cardíaca, aunque el fármaco tiene una variedad de otras acciones importantes. La infusión intravenosa de clonidina causa una elevación aguda de la presión arterial, al parecer debido a la activación de los receptores postsinápticos α_2 en el músculo liso vascular. La respuesta hipertensiva que sigue la administración parenteral de la clonidina por lo general no se ve cuando el fármaco se administra por vía oral. Sin embargo, incluso después de la administración intravenosa, la vasoconstricción transitoria es seguida por una respuesta hipotensora más prolongada que resulta de disminución de flujo simpático desde el SNC. El mecanismo exacto por el cual la clonidina disminuye la presión arterial no se conoce completamente. El efecto parece ser el resultado, al menos en parte, de la activación de receptores α_2 en la región del tronco cerebral inferior. Esta acción central ha sido demostrada mediante la infusión de pequeñas cantidades de la droga en las arterias vertebrales o mediante la inyección directamente en la cisterna magna. (12)

La transmisión inhibitoria del nucleus coeruleus tiene implicaciones sobre la liberación de norepinefrina en diversos sitios postsinápticos, donde

intervenimos al utilizar clonidina o dexmedetomidina, que con su efecto agonista alfa2 inhiben las descargas de este núcleo.

La clonidina actúa en los receptores localizados en la médula oblonga, modificando los centros vasomotores simpáticos produciendo su inhibición, da por resultado la disminución de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca. También estimula el flujo parasimpático, lo cual puede contribuir a la disminución de la frecuencia cardíaca como consecuencia de un aumento del tono vagal y la disminución de tono simpático.

Además, algunos de los efectos antihipertensivos de la clonidina pueden ser mediados por la activación de los receptores presinápticos α_2 , que suprimen la liberación de noradrenalina, ATP, y neuropéptido, y de los nervios simpáticos posganglionares. La clonidina disminuye la concentración plasmática de norepinefrina y reduce su excreción por la orina. (12) Inhibe la liberación de la sustancia P y actúa sobre las neuronas nociceptivas.

El núcleo coeruleus es una estructura fundamental en las vías del dolor al actuar en las astas dorsales de la médula espinal a través de sus conexiones axonales con los núcleos de rafe dorsal y de rafe medial. Es conocido que la clonidina y la dexmedetomidina interactúan en los receptores alfa2 que se encuentran en el núcleo coeruleus y en las astas posteriores de la médula espinal.

1.4.6 Efectos secundarios.

Los alpha 2-agonistas como la clonidina y la dexmedetomidina pueden producir vasodilatación periférica y vasoconstricción cerebral. (13)

Los principales efectos adversos de la clonidina son sequedad de boca y sedación. Estas respuestas se producen en al menos 50% de los pacientes. La disfunción sexual también puede ocurrir. Bradicardia marcada se observa en algunos pacientes.

Estos efectos adversos están relacionados con la dosis, y su incidencia puede ser menor con la administración vía oral de clonidina.

La frecuencia de aparición de la bradicardia es de 10 a 50%, que se puede asociar o no a hipotensión. Si se tiene un buen volumen intravascular y no hay trastornos del ritmo o de la conducción es raro tener que recurrir a atropina o vasopresores. (10)

Alrededor del 15% al 20% de los pacientes desarrollan dermatitis de contacto cuando se utiliza la clonidina en el sistema transdérmico. Las reacciones de abstinencia siguen la interrupción brusca del tratamiento a largo plazo con clonidina en algunos pacientes hipertensos. (12)

La clonidina parece no tener efecto importante o de consideración clínica en relación a depresión respiratoria. A dosis de 0.3 a 0.4 mg no deprimía la respuesta ventilatoria al CO₂ y no potencializa la depresión inducida por morfina o alfentanil. (10)

1.4.7 Interacciones con otros medicamentos.

Con los β bloqueadores o los inhibidores de los canales de calcio no parece haber mayor efecto hipotensor o bradicardia y al contrario, se observa una

mejor estabilidad hemodinámica y efectos benéficos en el balance de aporte y consumo de oxígeno a nivel miocardio. (10)

Hay que considerar que la respuesta a la atropina no será la que normalmente se observa. En un estudio sobre respuesta a la atropina en pacientes que habían recibido diferentes dosis de clonidina por vía oral: 1.2, 2.5, 5 microgramos/kg y placebo, observo que con 5mcg/kg de clonidina, se bloquea en forma significativa la respuesta a la atropina aún con dosis de 40mcg/kg de este vagolítico, por lo que se sugieren que podría llegar a necesitarse un adrenérgico β en quienes han recibido 5mcg/kg de clonidina. (14)

Puede haber un aumento de la respuesta presora a la efedrina en los pacientes que reciben clonidina, se puede atribuir a un aumento de la sensibilidad a la norepinefrina, más que a un incremento en su liberación después de aplicar efedrina. De igual manera la clonidina abate la respuesta hipertensiva a la ketamina durante la inducción. (10)

1.4.8 Precauciones y contraindicaciones.

El uso de clonidina está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la misma. Pacientes que dependen de un flujo adrenérgico elevado para mantener la estabilidad hemodinámica, como el paciente con insuficiencia cardiaca, sobre todo si esta descompensada con fracciones de eyección menores de 40%.

Pacientes que cursen con hipotensión arterial, bloqueo aurículo-ventricular, insuficiencia coronaria, infarto al miocardio reciente pueden comprometer su estado hemodinámico. Las valvulopatías sobre todo de tipo aórtico, es importante conocer su estado funcional, ya que una tensión arterial diastólica baja o la bradicardia pueden alterar y comprometer el balance entre aporte y consumo de oxígeno miocardio. Otro grupo de enfermos que dependen de un alto flujo adrenérgico son los que se presentan sepsis o respuesta inflamatoria sistémica en donde la aplicación con clonidina puede condicionar una caída peligrosa de la tensión arterial. (10)

1.4.9 Restricciones y uso durante el embarazo y la lactancia

La clonidina atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche materna, por lo cual deberá evitarse su uso durante estos estados. Es categoría C.

1.4.10 Sobredosis.

Se puede presentar hipertensión temprana y puede ir seguida de hipotensión, bradicardia, depresión respiratoria, hipotermia, somnolencia, disminución o ausencia de reflejos, debilidad, irritabilidad y miosis. La frecuencia de depresión del sistema nervioso central, puede ser más alta en niños que en adultos. Las sobredosis grandes pueden resultar en defectos reversibles de la conducción cardiaca o disritmias, apnea, coma y convulsiones. Los signos y síntomas de la sobredosis generalmente se

presentan entre 30 minutos a 2 horas después de la exposición. En niños se han producido signos de toxicidad con dosis desde 0,1 mg de Clonidina.

No existe un antídoto específico para la sobredosis de Clonidina. La sobredosis de clonidina puede resultar en desarrollo rápido de depresión del SNC; por lo tanto, no se recomienda la inducción de vómito. El lavado gástrico puede estar indicado después de ingestas recientes o de grandes cantidades. La administración de carbón activado y/o un agente catártico pueden ser útiles. Las medidas de soporte pueden incluir sulfato de atropina para la bradicardia, líquidos intravenosos y/o agentes vasopresores para la hipotensión y vasodilatadores para la hipertensión. La naloxona puede ser útil como coadyuvante en el manejo de depresión respiratoria, hipotensión y/o coma inducidos por Clonidina; la presión arterial debe ser monitorizada ya que la administración de naloxona ha resultado ocasionalmente en hipertensión paradójica. La administración de tolazolina ha arrojado resultados inconsistentes y no se recomienda como terapia de primera línea. Es poco probable que la diálisis mejore significativamente la eliminación de la Clonidina.

1.4.11 Usos en anestesiología.

Tras su administración preoperatoria se producen condiciones de excelente estabilidad hemodinámica durante la inducción y la intubación disminuyendo la respuesta simpática que caracteriza estos períodos críticos.

En un estudio sobre el uso de clonidina en cirugía cardíaca concluyeron que la clonidina es útil en atenuar la respuesta simpática en períodos de hiperdinamia peligrosa sin efectos perjudiciales demostrables. (15)

Además de poseer propiedades sedativas y analgésicas, reduce los requerimientos de los anestésicos durante el transoperatorio. (16)

Acedevo Rincón y sus colaboradores encontraron que a dosis de 4mcg/kg de clonidina, previa a la inducción anestésica (20 – 30 min antes) se observó un efecto sinérgico que permite la disminución de los requerimientos en dosis de intubación, con una respuesta hemodinámica estable en la intubación orotraqueal. Y concluyen que la utilización de fármacos adyuvantes permite una mejor estabilidad hemodinámica durante los periodos críticos del transanestésico (intubación, incisión y manipulación quirúrgica) y se pueden abolir efectos indeseables durante el posoperatorio. (16)

De la Paz Pastrana observó una disminución significativa de los valores de TAM con la pre medicación con clonidina comparándola con midazolam, relacionado con sedación y disminución de a nivel de sistema nervioso central de la descarga neuronal tanto pre como postsináptica. Y concluyen que la clonidina desplaza las variables hemodinámicas a valores más bajos con relación al midazolam. (17)

Kulka et al comparan placebo con clonidina 30 min antes de la inducción, realizando luego determinaciones hemodinámicas y de catecolaminas, logrando poca respuesta a la intubación de la tráquea. (18)

Se ha demostrado que la administración pre anestésica de clonidina (100mcg VO) reduce significativamente los requerimientos de citrato de fentanil y propofol necesarios para mantener, durante las maniobras quirúrgicas, la Presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica con valores 10% menores con respecto a sus valores previos al inicio de la anestesia. (18)

El interés en alfa 2-agonistas, como la clonidina, ha ido aumentando en el campo de la anestesia regional, dada su capacidad para mejorar la analgesia neuroaxial, sin la depresión respiratoria y el prurito común a los opioides. Al igual la analgesia; la sedación, hipotensión y bradicardia se ha visto con clonidina neuroaxial y estos efectos son dosis-dependientes.

Otros usos son por mencionar algunos el tratamiento del déficit de atención en donde se ha visto que la clonidina aumenta la tolerancia a la frustración y disminuye la hipervigilancia. (19)

La pre medicación con el agonista de receptores alfa 2: la clonidina, mejora la eficacia de la combinación de propofol y ketamina, ya que permite disminuir los requerimientos de analgésicos en el postoperatorio, así como la incidencia de náusea y vómito. (20)

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Anteriormente, el fin último de someter a un paciente a cirugía, respondía a la necesidad de solucionar el mal que lo afectaba y atender luego, si las había, las consecuencias asociadas a esta intervención. (3) Sin embargo hoy en día se deben tomar en cuenta todos los efectos vinculados a la cirugía y tratar de prevenirlos.

La respuesta del organismo frente al estrés anestésico quirúrgico resulta de gran interés para el médico anestesiólogo, pues de esta forma se puede comprender cómo responde el organismo ante cualquier agresión de forma general y/o particular y cuáles son los mecanismos con que contamos para evitarlos o minimizarlos.

La descarga adrenérgica es uno de los mecanismos básicos de defensa del organismo ante situaciones de estrés. Las causas de esta son varias, pero principalmente mencionaremos que: el dolor y la ansiedad provocan la activación del sistema simpático con liberación de catecolaminas en las terminaciones nerviosas periféricas y aumento de la actividad simpática.

El estrés perioperatorio genera liberación de catecolaminas y otras hormonas catabólicas, que se traduce en alteraciones fisiológicas como: taquicardia, elevación de la presión arterial, incremento del consumo de oxígeno y de la producción de dióxido de carbono, fatiga de los músculos de la respiración por taquipnea prolongada, rigidez muscular en el sitio de cirugía, retención urinaria e íleo paralítico con náuseas y vómito.

La disminución de la respuesta simpático adrenérgica a priori del acto quirúrgico podría interrumpir el proceso fisiológico lo que llevaría a reducir costos relacionados con: internamientos prolongados por indisposiciones de los pacientes o por periodos más largos de recuperación.

Por lo que es de suma importancia mantener una óptima dinámica cardiovascular, una presión arterial estable sin fluctuaciones importantes; lo que se traducirá a una mayor estabilidad hemodinámica durante el transoperatorio.

Así pues, el uso de medicamentos en el preoperatorio que disminuyan los efectos de la descarga adrenérgica llevarían a reducir los fenómenos deletéreos de la descarga adrenérgica. Por lo cual nos preguntamos:

¿Cuáles son los efectos de la premedicación con clonidina en el comportamiento hemodinámico, en pacientes sometidos a colecistectomía abierta en el hospital de concentración Satélite?

3. JUSTIFICACIÓN

Una de las tareas del médico anestesiólogo es valorar y optimizar prequirúrgicamente a los pacientes, con el objetivo de disminuir morbilidad y mortalidad peri-operatoria. En este rubro es de especial interés el uso de medicamentos coadyuvantes que contribuyen a mejorar el estado perioperatorio de nuestros pacientes. Entre ellos la clonidina es uno de los medicamentos que ha demostrado tener efectos en la disminución de la tensión arterial y frecuencia cardíaca, sedación, disminución de la salivación, así como disminución de las catecolaminas plasmáticas. Los estudios clínicos con clonidina han demostrado que disminuye los requerimientos de anestésicos, la descarga adrenérgica durante la cirugía y mejora la estabilidad hemodinámica.

La atenuación de la respuesta simpático adrenérgica al estrés quirúrgico puede mejorar el estado perioperatorio del paciente, al obtener una mejor estabilidad hemodinámica en el transoperatorio lo que a su vez conlleva a una disminución de la morbilidad y mortalidad de los pacientes con baja reserva cardiovascular.

La medicación pre anestésica así como el uso de coadyuvantes ha demostrado ser de gran ayuda para mejorar la calidad del peri operatorio sin embargo durante la práctica profesional diaria esta actividad no es realizada; ya sea por los tiempos tan cortos entre cirugías o la demanda de trabajo. No sugerimos que se generalice el uso de clonidina como premedicación anestésica, sin embargo proponemos que la individualización de la

premedicación podría derivar en grandes beneficios a corto y mediano plazo en los individuos sometidos a cualquier tipo de cirugía

El médico anestesiólogo es el fisiólogo de sala de operaciones porque su principal labor es mantener al paciente en un estado de homeostasis o de funcionamiento óptimo, durante y después del trauma quirúrgico.

En el ISSEMYM Satélite se realizan diversos procedimientos anestésicos entre los cuales está la anestesia general balanceada, en los cuales no se realiza una premedicación adecuada del paciente para disminuir la descarga simpático adrenal, la cual puede desencadenar como respuesta un aumento de la tensión arterial y la frecuencia cardiaca, que pudieran desencadenar trastornos del ritmo que si no se controlan adecuadamente pueden llegar a ser peligrosos e incluso mortales para el paciente.

Por lo anterior este estudio tiene la finalidad de buscar opciones para la premedicación de pacientes los cuales estén expuestos a aquellos factores desencadenantes de la respuesta simpático adrenérgica, lo cual además puede conllevar un beneficio en la disminución de los costos de la cirugías al disminuir el uso de los diversos agentes anestésicos y ayudar a disminuir la estancia hospitalaria por la mejor y más rápida recuperación posquirúrgica.

Pese a que la clonidina se usa en varias ramas, como por ejemplo de antihipertensivo, como diagnostico de feocromocitoma, en los pacientes con

síndrome de déficit de atención e hiperactividad, en los pacientes con adicción a diversos opioides en este estudio pretendemos utilizar su efecto como bloqueador de los receptores alpha 2 para disminuir la descarga adrenérgica producida en el transquirurgico.

La clonidina es un medicamento de fácil acceso, con el cual se cuenta en esta unidad nosocomial; sin embargo su uso no es de orden rutinario pese a los grandes beneficios que ha demostrado tener con respecto al perioperatorio. Sin dejar de lado que presenta como cualquier otro medicamento efectos secundarios y algunos de ellos deletéreos para el paciente. Sin embargo en este estudio pretendemos obtener la experiencia sobre el beneficio que se presume podríamos obtener con el uso de este medicamento en particular.

4. HIPÓTESIS

4.1 Hipótesis

Si los pacientes sometidos a colecistectomía abierta se premedican con clonidina, existirá una mayor estabilidad hemodinámica.

4.2 Hipótesis nula

Si los pacientes sometidos a colecistectomía abierta se premedican con clonidina, NO existirá una mayor estabilidad hemodinámica.

4.3 Operacionalización de la hipótesis.

- ★ Unidad de observación.

Pacientes sometidos a colecistectomía abierta en el hospital ISSEMYM satélite de julio a diciembre del 2011.

- ★ Variable.

Comportamiento hemodinámico. (Frecuencia cardiaca y tensión arterial media.)

- ★ Elementos lógicos.

Existe mayor estabilidad hemodinámica.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General.

- Analizar el comportamiento hemodinámico en los pacientes sometidos a colecistectomía abierta premedicados con clonidina, para corroborar si existe mayor estabilidad hemodinámica.

5.2 Objetivos específicos:

- Analizar el comportamiento de la tensión arterial media (TAM) y la frecuencia cardíaca (FC) en los momentos críticos de descarga adrenérgica (inducción, intubación, incisión)
- Analizar el comportamiento de la tensión arterial media y la frecuencia cardíaca en el transoperatorio y en recuperación.
- Comparar la tasa de fentanil utilizada de los pacientes premedicados con clonidina y los no premedicados.
- Comparar el CAM (concentración alveolar mínima) requerido de sevoflurano de los pacientes premedicados con clonidina y los no premedicados.
- Identificar los efectos colaterales e indeseables de los pacientes premedicados con clonidina.

6. METODO:

6.1 Diseño del estudio.

Descriptivo, prospectivo y observacional.

6.2 Operacionalización de variables.

Variables	Definición de variable.	Tipo de variable	Unidad de medición.	Escala de medición.	Análisis estadístico.
Edad	Del latín <i>aetas</i> , es el término que se utiliza para hacer mención al tiempo que ha vivido un ser vivo.	Independiente	Años	Cuantitativa continua	Estadística descriptiva
Sexo	Se refiere nada más que a la división del género humano en dos grupos: mujer o hombre.	Independiente	Masculino o femenino	Cualitativa nominal	Estadística descriptiva
TAM	Es la fuerza de presión ejercida por la sangre circulante sobre las paredes de los vasos sanguíneos	Dependiente	mmHg	Cuantitativa discreta	T student
FC	Funciones relacionadas con el número de veces que el corazón se contrae por minuto.	Dependiente	Latidos x min	Cuantitativa discreta	T student
CAM	Es la concentración alveolar o la medida en la fase teleespiratoria, que provoca en la mitad de los sujetos estudiados una ausencia de respuesta a un estímulo nociceptivo, siendo este último, en general, equivalente a una incisión cutánea.	Dependiente	unidad	Cuantitativa Discreta	T student
Tasa de Fentanil	Cantidad promedio de fentanil utilizada en una hora por kilo de peso.	Dependiente	mg/hr	Cuantitativa Discreta	T student

6.3 Universo de trabajo.

Para el estudio se admitieron todos los pacientes que fueron sometidos a colecistectomía abierta de julio a diciembre del 2011 bajo anestesia general balanceada en el ISSEMYM Satélite de acuerdo a los siguientes criterios de selección.

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes que se realizaron colecistectomía abierta programada bajo anestesia general balanceada de julio a diciembre del 2011.

6.3.1 Criterios de inclusión.

1. Edad entre 20 y 50 años.
2. Sexo indistinto.
3. Estado físico ASA I (anexo 1)
4. Cardiovascular GOLDMAN I:

6.3.2 criterios de exclusión.

1. Pacientes alérgicos a la clonidina.
2. Pacientes con tratamiento previo con beta bloqueador.
3. Pacientes de padecen insuficiencia cardíaca.
4. Pacientes con trastornos en la conducción AV
5. Pacientes embarazadas.
6. Pacientes con enfermedad coronaria que cursó con infarto agudo del miocardio en los últimos dos años o angina pectoris.

6.3.3 Criterios de eliminación.

1. Deserción voluntaria del paciente
2. Reacción o hipersensibilidad al medicamento.
3. Cirugías con sangrado masivo.
4. Pacientes con duración de cirugía mayor a 2hrs.

De los cuales se dividieron en dos grupos por asignación aleatoria simple:

- ✚ Impares sin medicación. Grupo control
- ✚ Pares con tratamiento experimental Grupo Clonidina

6.4 Instrumentos de investigación.

La recolección de datos se realizo mediante la hoja realizada por el investigador (anexo2). En el cual se colocaron los datos de cada paciente de identificación nombre, edad, sexo, número de ISSEMYM, la fecha de la cirugía, y la frecuencia cardiaca y tensión arterial media registradas por el monitor, haciendo énfasis en momentos de inducción, intubación, incisión a piel y posteriormente el seguimiento durante el todo el procedimiento cada 5 minutos, a lo cual se tomo la media para dar un solo valor del transanestésico. También se registraron estos parámetros al ingresar a recuperación por el monitor de esta área.

Se valoro el CAM durante el procedimiento. Y la tasa de fentanil total.

6.5 Desarrollo del proyecto.

Se siguió el siguiente protocolo:

- ★ Grupo control: sin pre medicación anestésica.
- ★ Grupo clonidina: Se administro una dosis única de clonidina a razón 0.2mg (dos tabletas) vía oral 30 min antes de la cirugía.

Se registraron la frecuencia cardiaca basal y la tensión arterial media basal; de un día antes del evento tomada de la hoja de enfermería. Para lo cual se calculo la tensión arterial media del siguiente modo: Presión sistólica – Presión diastólica / 3 + Presión diastólica. Se coloco monitoreo tipo II no invasivo: con electrodos para registro continuo con electrocardiograma, de tensión arterial de forma no invasiva, frecuencia cardiaca, saturación de hemoglobina. Se administro ketorolaco 60mg intravenoso previo a la incisión.

Inducción con propofol a dosis de 2mg/kg. Fentanil dosis bolo a 0.003mg/kg. **Relajación** con cisatracurio a dosis de 150mcg/kg. Ventilación con mascarilla y oxígeno a 100% durante 3 min; laringoscopia e intubación endotraqueal. Para el mantenimiento con sevoflurano inicial a 1 CAM y posterior a requerimiento y fentanilo en dosis de 0.1 mg en dosis repetidas según requerimientos. Durante el transoperatorio se registraron en hoja de recolección de datos (anexo 2) los signos vitales de los pacientes obtenidos por monitoreo.

Previo a la extubación se administro ondansetron a dosis de 100mcg/kg.

Se protocolizo la necesidad de atropina (10mcg/kg intravenoso) si la frecuencia cardiaca era menor a 45 latidos por minuto, y de efedrina (10 mg intravenoso en bolo) si la tensión arterial sistólica era inferior a 80 mmHg.

A su llegada a recuperación se registraron la frecuencia cardiaca y la tensión arterial media mediante monitor de recuperación.

6.6 Diseño de análisis.

Se uso la t student para variables apareadas ya que dicha prueba evalúa si las medias de 2 puntajes son significativamente diferentes de 0. Se considero como estadísticamente significativo todo valor de p menor de 0.05.

Fueron procesados los datos en PASW Statistics 18.

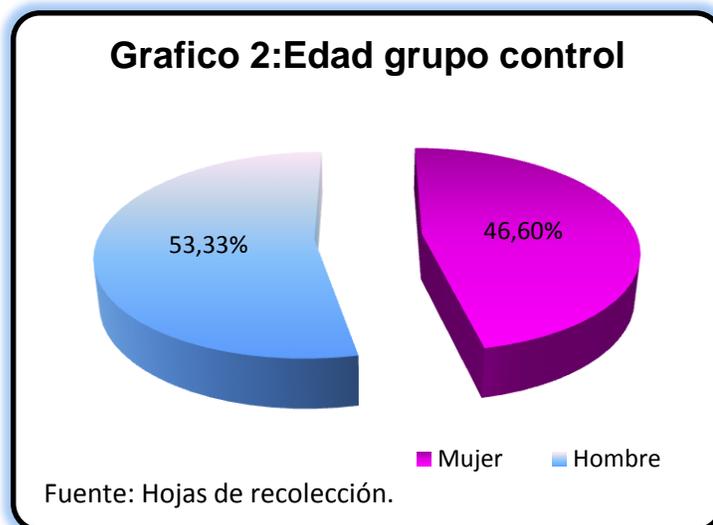
7. IMPLICACIONES ETICAS

Este estudio se llevó a cabo en las instalaciones del Hospital ISSEMYM Satélite con permiso del comité de ética e investigación usando el equipo que se encuentra dentro del mismo. En este estudio se informará a los pacientes el objetivo que se persigue, se le explicará la técnica de anestesia general balanceada previa medicación con clonidina , sus ventajas, desventajas y sus posibles complicaciones des el punto de vista anestésico – quirúrgico, así como las posibles soluciones se le dará a firmar una hoja de consentimiento informado. (anexo3)

8. RESULTADOS

En el estudio no encontramos diferencia significativa con respecto a las variables demográficas de la población.

De nuestra la distribución por sexo fue la siguiente: para el grupo control femenino 7 masculino 8. Y para el grupo clonidina femenino 8 masculino.

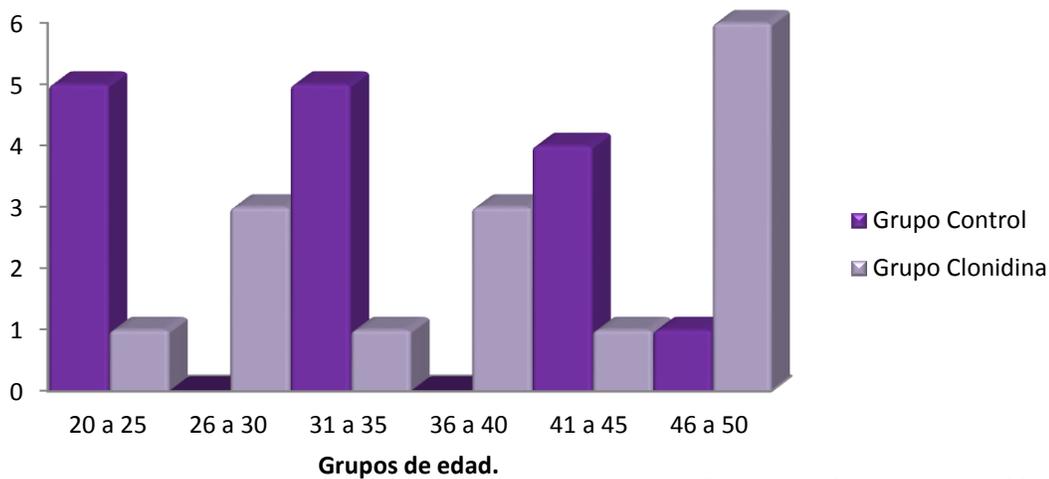


Con respecto a la edad la media para el Grupo Control fue de 33.53 y para el Grupo de clonidina de 38.00. en donde destaca la observación que el 30% de la muestra fueron pacientes menores de 30años. Y solo hubo un paciente de 50 años. Ver Tabla 2

Tabla 2: Estadística descriptiva edad.

		Edad G	Edad
		Control	Clonidina
N	Válidos	15	15
	Perdidos	0	0
Media		33.53	38.87
Mediana		33.00	38.00
Moda		23	49
Mínimo		21	23
Máximo		50	49

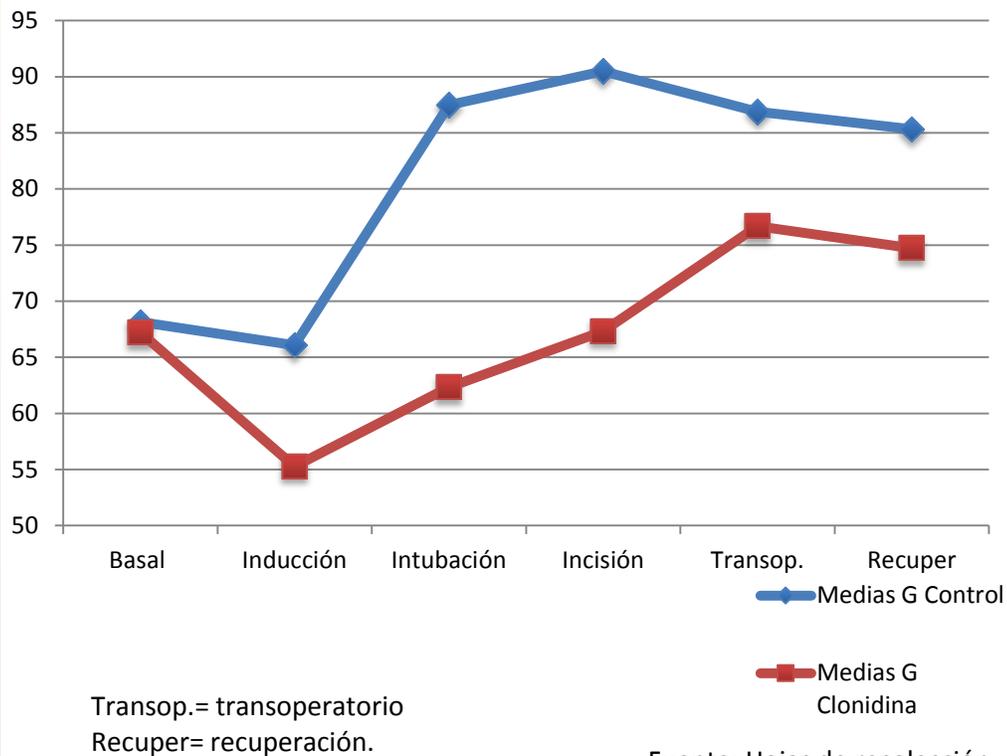
Grafico 3: Distribucion de edad.



Fuente: Hojas de recolección.

Podemos observar en el Grafico 5 y 5A el comportamiento de las medias de la frecuencia cardiaca para el Grupo control en estado basal fue de 68 latidos por minuto (lpm), durante a inducción 66 lpm, en incisión se mantuvo en 90 lpm, transoperatorio 86 lpm y recuperación 85 lpm; en el Grupo Clonidina basal 67 lpm, inducción 55 lpm, intubación 62 lpm, incisión 67 lpm, transoperatorio 76 lpm, recuperación 74 lpm.

Grafico 4: Frecuencia cardiaca.



Fuente: Hojas de recolección.

En este grafico se puede observar que existe una mejor estabilidad de la frecuencia cardiaca con una disminucion significativa de la respuesta a estímulos críticos principalmente durante la intubación.

Es bastante notorio el efecto bradicardizante de la clonidina durante la inducción de los pacientes premedicados con clonidina. El cual en la mayoría de los casos no requirió medicación para contra restarlo.

Se realizo una prueba de t student para muestras correlacionadas a cada una de las variables en comparación para evaluar si existe una diferencia

entre el comportamiento de la frecuencia cardiaca en los pacientes premedicados con clonidina. Tomando como significativo el valor de $p < 0.05$

Los resultados indicaron que la media de la FC **inducción** del Grupo control Media= 66 ± 9 era significativamente mayor que la media de FC **inducción** para el Grupo clonidina media = 55 ± 6 p 0.001 que es < 0.05 .

Los resultados indicaron que la media de la FC **intubación** del Grupo control Media= 87 ± 5 era significativamente mayor que la media de FC **intubación** para el Grupo clonidina media= 62 ± 4 con una p $5.56E-09$ que es < 0.05 .

Los resultados indicaron que la media de la FC **incisión** del Grupo control media= 90 ± 4 era significativamente mayor que la media de FC **incisión** para el Grupo clonidina media= 67 ± 4 con una p $2.1E-09$ que es < 0.05

Los resultados indicaron que la media de la FC **transoperatorio** del Grupo control media= 86 ± 3 era significativamente mayor que la media de FC **transoperatorio** para el Grupo clonidina media= 76 ± 4 con una p $9.4E-6$ que es < 0.05

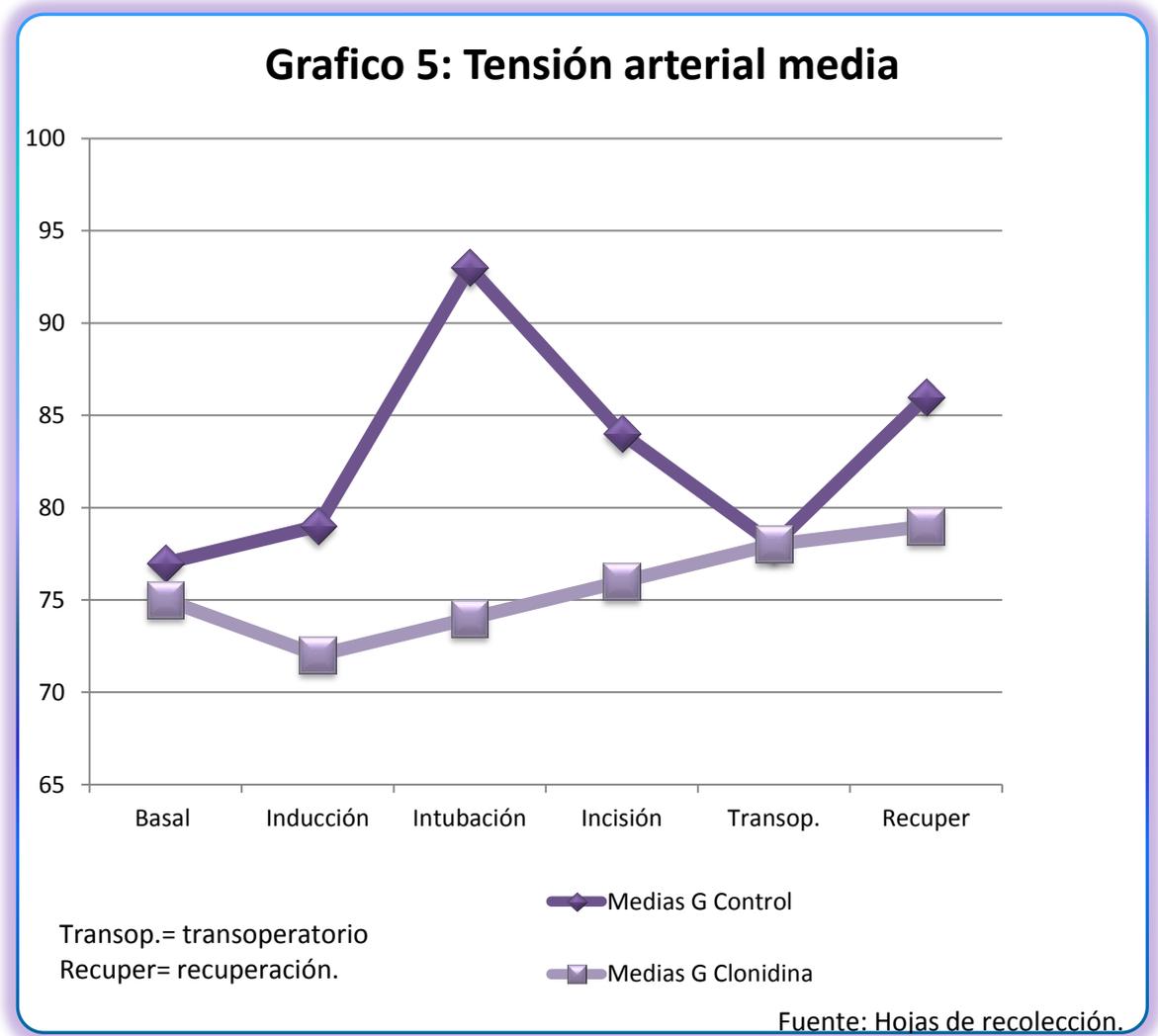
Los resultados indicaron que la media de la FC **recuperación** del Grupo control media= 85.33 ± 3 era significativamente mayor que la media de FC **recuperación** para el Grupo clonidina media= 74.73 ± 6 con una p $86.2E-6$ que es < 0.05 .

La frecuencia cardiaca disminuyó en el grupo clonidina con respecto al control en un 16.3% en la inducción, 28.73% en la intubación, 25.57% en incisión, 11.74% en transoperatorio y 12.42% en la llegada a recuperación.

Tabla 3: Frecuencia cardiaca			
Variable	Grupo Control	Grupo Clonidina	Valor de p
FC inducción	66 ±9	55 ±6	0.0001*
FC intubación	87 ±5	62±4	5.56 E-09**
FC incisión	90±4	67±4	2.1 E-09**
FC transoperatorio	86±3	76±4	9.4 E-6**
FC Recuperación	85±3	74±6	86.2 E-6**
Prueba estadística T student, *valor de p<0.05 **valor de p <0.001			

Podemos observar en el Grafico 6 el comportamiento de las medias de la Tensión arterial media (TAM) para el Grupo control en estado basal fue de 77mmHg, durante a inducción 79 mmHg, en incisión se mantuvo en 84 mmHg, transoperatorio 78 mmHg y recuperación 86 mmHg; en el Grupo

Clonidina basal 75mmHg, inducción 72mmHg, intubación 74mmHg, incisión 76 mmHg, transoperatorio 78 mmHg recuperación 79 mmHg.



Los resultados indicaron que la media de la TAM **inducción** del Grupo control $media=80 \pm 5$ era significativamente mayor que la media de TAM **inducción** para el Grupo clonidina $media= 70 \pm 6$, $p 0.002$ que es < 0.05

Los resultados indicaron que la media de la TAM **intubación** del Grupo control media= 94 ± 5 era significativamente mayor que la media de TAM **intubación** para el Grupo clonidina media= 73 ± 3 $p = 100.3E-9$ que es < 0.05 .

Los resultados indicaron que la media de la TAM **incisión** del Grupo control media= 86 ± 6 era significativamente mayor que la media de TAM **incisión** para el Grupo clonidina media= 77 ± 4 $p = 10.4E-6$ que es < 0.05 .

Los resultados indicaron que la media de la TAM **transoperatorio** del Grupo control media= 78 ± 4 NO fue significativamente mayor que la media de TAM **transoperatorio** para el Grupo clonidina media= 77 ± 3 , $p = .695$ que es > 0.05 .

Los resultados indicaron que la media de la TAM **recuperación** del Grupo control media= 84 ± 2 era significativamente mayor que la media de TAM **recuperación** para el Grupo clonidina media= 78 ± 2 , $p = 7.2 E-6$ que es < 0.05 .

La presión arterial media presento una disminución del grupo clonidina con respecto al control de 11.87% en la inducción, 22.19% en la intubación, 10.19 en la incisión y 7.0% en la llegada a recuperación. Sin embargo durante el transoperatorio la diferencia observada fue de solo 0.853% lo cual no resulto significativo.

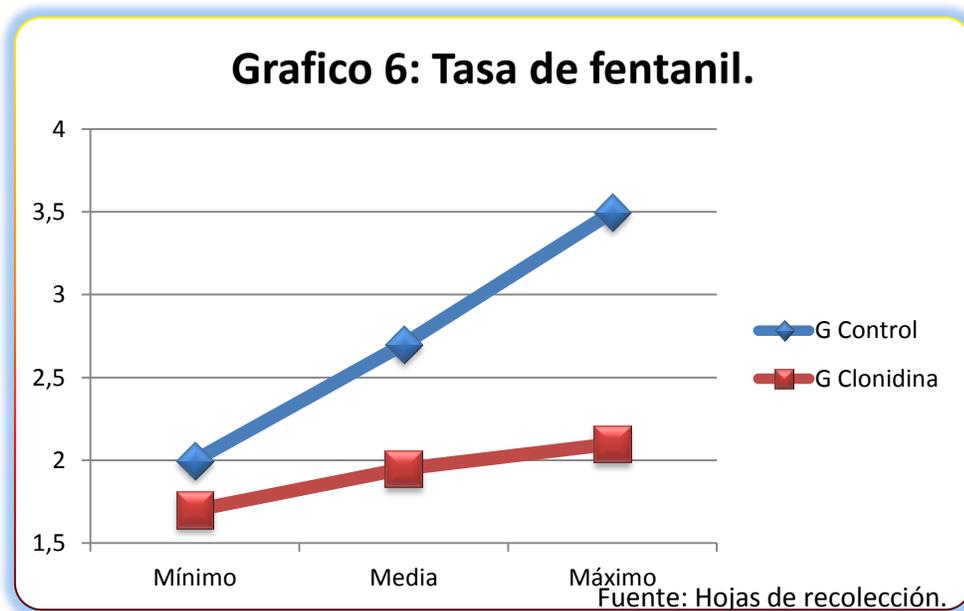
Tabla 4: Tensión arterial media			
Variable	Grupo Control	Grupo Clonidina	Valor de p
TAM inducción	80±5	70±6	0.0002*
TAM intubación	94 ±5	73±3	100.3 E-9**
TAM incisión	86±6	77±4	10.4 E-6**
TAM transoperatorio	78±4	77±3	0.695***
TAM Recuperación	84±2	78±2	7.2 E-6**
Prueba estadística T student, *valor de p<0.05 **valor de p <0.00 *** p >0.05			

Se observo sobre todo una mejor estabilidad de la tensión arterial media con una variabilidad durante todo el procedimiento. Se observo una menor respuesta a la intubación.

Sin embargo durante el transquirurgico no hubo una diferencia significativa entre las cifras de tensión arterial media del grupo clonidina vs grupo control. Esto puede deberse a que los momentos de mayor descarga adrenérgica se presentan sobre todo en le intubación y la incisión en piel.

En lo referente al uso de fentanil y la tasa de sevofluorane los resultados obtenidos fueron los siguientes: La tasa media de fentanil para el grupo control fue de 2.7 con una tasa mínima de 2.0 y máxima de 3.5. mientras que la tasa usada en el grupo clonidina con una media de 1.95 un mínimo de 1.7 y un máximo de 2.1.

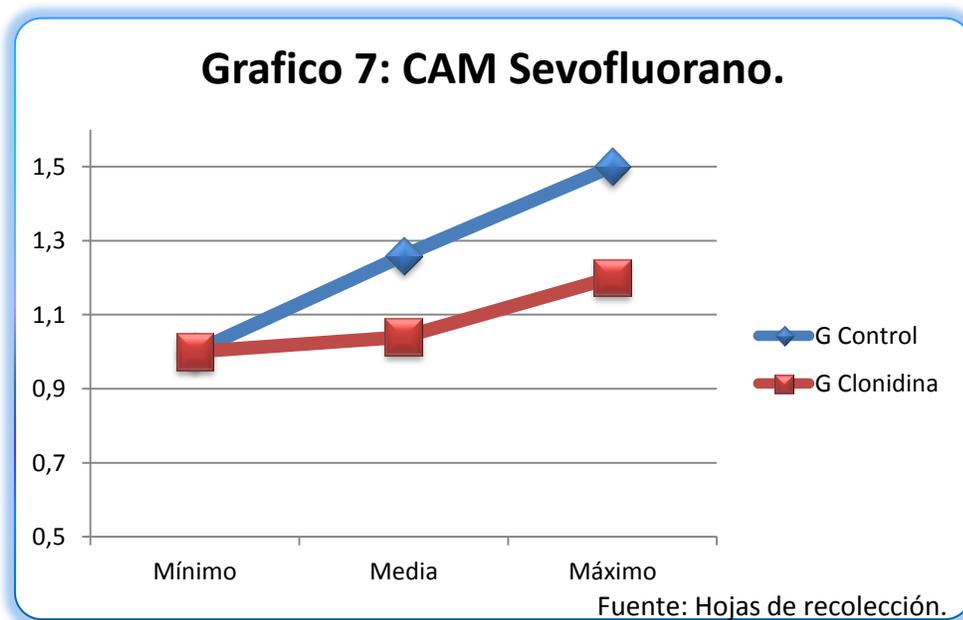
Se realizo una prueba t de student para muestras apareadas donde se encontró una $p < 0.05$ con lo cual concluimos que la diferencia es estadísticamente significativa. Es decir, que el uso de la premedicación con clonidina si reduce significativamente el uso de fentanil.



En esta grafica se puede observar que el consumo de fentanil del grupo control con respecto al grupo clonidina fue significativamente mas bajo. La tasa máxima se disminuyo en un 40%.

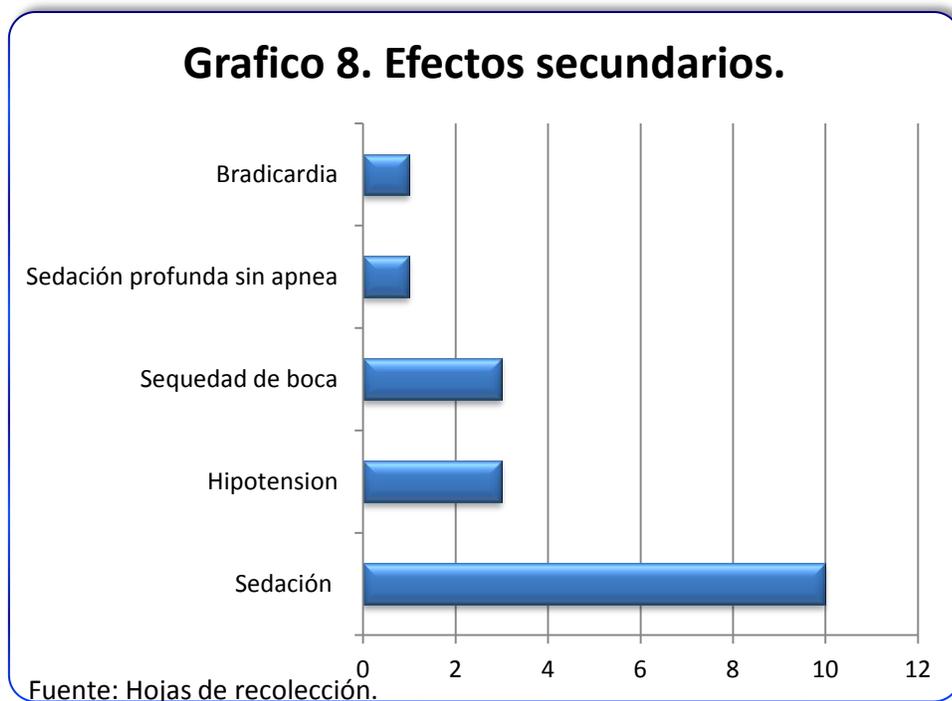
El CAM medio de sevofluorano para el grupo control fue de 1.266, con una mínima de 1.0 y un máximo de 1.5; en tanto que para el grupo clonidina el CAM medio fue de 1.04 con una mínima de 1.0 y un máximo de 1.2

Se realizó una prueba t student para muestras apareadas y encontramos una $p < 0.05$ que resulta en significativa la reducción del CAM de sevofluorano con la premedicación con clonidina. Ver grafico 8.



Arriba se muestra una disminución significativa en la media y máxima de CAM de sevofluorano. La máxima se ve reducida en un 20%.

Los efectos secundarios encontrados fueron bradicardia en un paciente (6.6%), sequedad de boca en 3 pacientes (20%) pacientes, sedación en 10 pacientes (66.7%), sedación profunda sin apnea 1 paciente (6.6%) e hipotensión en 3 pacientes (20%) la cual fue tratada con efedrina y respondió con una sola dosis bolo de 10mg. Ver Grafico 7.



9. DISCUSIÓN.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio, fueron semejantes a los publicados por la mayoría de los autores.

En nuestra investigación, se observó una disminución significativa de los valores de TAM del Grupo Clonidina con respecto a la TAM Grupo Control en los momentos de inducción, incisión, intubación y llegada a recuperación. Con excepción del transoperatorio en donde al parecer no existe diferencia significativa lo cual puede ser explicado por el hecho de que los alpha 2 agonistas actúan sobre la descarga adrenérgica misma que se reduce al mínimo en el transoperatorio si la profundidad de la anestesia es adecuada.

En la frecuencia cardiaca también se observó una disminución de la respuesta a los fenómenos de estrés, aunque un poco menos marcada que en la tensión arterial media.

De la Paz- Estrada y colaboradores realizaron un estudio de premedicación con Clonidina y midazolam oral en pacientes hipertensos programados para colecistectomía abierta en donde se observó una disminución significativa de la TAM con premedicación con clonidina con respecto a midazolam ($p > 0.05$). (17)

Kamran Montazeri y colaboradores realizaron una investigación de clonidina vía oral vs gabapentina en la atenuación de la respuesta presora ante la laringoscopia directa. En donde se observó que la clonidina vs gabapentina

reduce importantemente la presión arterial sistólica presión arterial diastólica y presión arterial media posterior a la intubación. (21)

Merlina Kalajdzja Realizó un estudio similar al nuestro en donde evaluó la influencia de la clonidina sobre la estabilidad hemodinámica El estrés y la respuesta en el Curso de Cirugía en anestesia general en donde observaron que los pacientes con clonidina presentan menos variaciones de la presión sistólica en todas fases criticas. Y una variabilidad menor en la frecuencia cardiaca. En este estudio se midió el cortisol el cual como se menciono en el marco teórico es un marcador de estrés que presento un aumento 3 veces mayor en los pacientes del grupo sin clonidina. Y no encontraron diferencia en la tasa de fentanil u otros anestésicos. (22)

Acevedo Rincon elaboró un estudio sobre Influencia de lidocaína y clonidina sobre los requerimientos de sevoflurano, desflurano y fentanil durante anestesia general balanceada. Donde observó que con la dosis utilizada de 4 µg/kg de clonidina, previa a la inducción de la anestesia (20 a 30 minutos), presentaba un efecto sinérgico que permite la disminución de los requerimientos en dosis de inducción, con una respuesta hemodinámica estable a la intubación orotraqueal. (16)

Acevedo Rincon también observaron una disminución de la frecuencia cardiaca del 8.6% asi como una disminución en el uso de sevoflurano de un 31%. Mismo quey concuerda con nuestro estudio.

10. CONCLUSIONES.

En nuestro estudio se puede observar que si hubo cambios significativos en la comparación de los pacientes de ambos grupos en cuanto a la presión arterial media y la frecuencia cardiaca peri operatoria, lo que derivó en una mejor estabilidad hemodinámica. Y lo cual puede reducir los riesgos relacionados con cambios bruscos de tensión arterial durante momentos críticos (inducción, intubación e incisión).

El efecto inhibitorio sobre la excitabilidad del sistema nervioso, provocado por la clonidina en la medicación preanestésica, puede dar lugar a la reducción de los requerimientos de los agentes durante el procedimiento. Es importante mencionar la disminución del CAM de sevoflurano en el grupo que fue pemedicado con clonidina en un 31%. Sin restar relevancia, a que se demostró el efecto de potenciación que tiene la clonidina con los narcóticos; en nuestro caso el fentanil, el cual también se vio disminuido el requerimiento.

La premedicación con clonidina favorece una adecuada sedación peri operatoria; logrando así una emersión anestésica de mejor calidad y un paciente más tranquilo, que tolere mejor los efectos posquirúrgicos del procedimiento y así mismo conlleva una mejor y más rápida recuperación. Lo que podría disminuir la estancia del paciente.

La utilización de adyuvantes durante la anestesia ofrece una ventaja en el manejo actual de nuestros pacientes, ya que al disminuir el consumo de agentes anestésicos y analgésicos así como la mejor estabilidad hemodinámica durante periodos críticos del transquirurgico se pueden minimizar los efectos indeseables en el posoperatorio.

Se han realizado estudios del estado hemodinámico con el uso de remifentanil observando un efecto de estabilizador hemodinámico y protector del miocardio. Sin embargo el elevado costo del remifentanil limita su uso en nuestro medio. Además de que la clonidina no causa depresión respiratoria en el posoperatorio aunque se asocia a hipotensión y bradicardia la cual no se observo en nuestro estudio.

La clonidina es un medicamento de fácil acceso y es de hacer notar que además de los costosos medicamentos nuevos aún contamos con algunas herramientas que a pesar de no ser medicamentos novedosos pueden seguir siendo útiles en el quehacer diario de la anestesia.

El efecto de los medicamentos alpha 2 agonistas es bastante amplio por que ve se reflejado en los múltiples usos que se le ha dado al mismo. En los últimos años.

11. RECOMENDACIONES.

Se estima que se puede disminuir del 2 a 3% el riesgo de infarto al miocardio por cada milímetro de mercurio que disminuya la presión diastólica. (23) Es por esto que la mejor estabilidad hemodinámica nos brinda si no un blindaje protector si un escudo minimizador de daños en el miocardio.

Como se mencionó con anterioridad la medicación preanestésica incluso en nuestros días no es una práctica rutinaria, aunque debería serlo. Con lo anterior no pretendemos recomendar el uso de clonidina en todos los pacientes, si no la individualización de la premedicación en base a los antecedentes y enfermedades concomitantes de nuestros pacientes así como los recursos disponibles en cada unidad hospitalaria.

La mayoría de los estudios con clonidina se realizan en pacientes con ASA I Y II sería interesante realizar un estudio con pacientes que presenten riesgo cardiovascular y se puedan ver beneficiados con el uso de una premedicación que les proporcione mejor estabilidad hemodinámica para lo cual la clonidina podría ser una opción accesible.

12. BIBLIOGRAFÍA.

1. Cuenca DJ, Esperón LI, Trejo SJ. Evaluación biológico-nutricional en el pronóstico de convalecencia ante el acto anestésico quirúrgico. *Anestesia en México*; (México) 2005 17 (2)
2. Miller DR. *Miller's anesthesia*. 7ª ed. Vol 1 y 2. Churchill Livingstone Elsevier.
3. Bezombe M, Osti M, Botto C, Walz MF. Disminución del estrés quirúrgico mediante analgesia anticipada. Recuperación temprana del buen estado general. *FABIBIB* 2008; 2: 197-202
4. Moscoso MS. De la mente a la célula: impacto del estrés en psiconeuroinmunoendocrinología. *Revista de psicología*. 2009; 15: 143-152.
5. McEwn BS. The physiology and neurobiology of stress and adaptation. Central role of the brain. *Physiol. Rev.*, 2007; 83: 873-904.
6. Torres SJ, la Fuente I, Oreosolini JL. Cambios hemodinámicos con el uso de mascarilla laríngea versus tubo endotraqueal. *Gaceta medica boliviana (Bolivia)* 2007; 25-29.
7. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de fisiología médica*. 11º ed. Elsevier 2006
8. Lyons FM, Bew S, Sheeran P, Hall GM. Effects of clonidine on the pituitary hormonal response to pelvic surgery. *Br J Anaesth*, 1997; 78:134-137.

9. Aldrete JA. Texto de anestesiología teórico práctico. 3^{ra} ed. México. Salvat 1994.
10. Ramirez GA, López VG. Usos de la clonidina en anestesiología. Rev Mex Anest México 1995; 18 : 25-36
11. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Clinical Anesthesia. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
12. Hardman, Limbird, Molinoff, Ruddon, Gilman. Las Bases Farmacológicas de la terapéutica. 9^{na} ed Mc Graw HILL Interamericana. 1996
13. Longnecker DE, Brown DL, Newman MF, Zapol WM. Anesthesiology .Mc Graw-Hill , 2008.
14. Nishikawa TD. Oral clonidine blunts the heart rate response to intravenous atropine in humans. Anesthesiology 1991; 75: 217-222.
15. Santos GJ, Rodriguez SF, Sainz CH, Ortiz MM. Clonidina y anestesia. ¿Qué tan útil en cirugía cardíaca? Colombia Rev. Col. Anest 1996; 24.
16. Acevedo R PE. Influencia de la lidocaína y clonidina sobre los requerimientos de sevoflurano, desflurano, y fentanil durante la anestesia general balanceada. Anes. Med. Asoc. Med. Hosp. ABC , 2003. 48 (1): 38-41.

17. De la Paz Pastrana. Clonidina y midazolam poral en pacientes hipertensos programados para colecistectomía abierta. *Revía. Mex. Anestesiolog* 2007;30: 67-71.
18. Moreno PL, Cervantes AM, Antonio OA, Chavez Ci Sanchez MR. Efectos de la medicación preanestesica con clonidina sobre los requerimientos de fentanil y propofol durante la anestesia. México *Rev. Mex. Anest* 1991; 14: 72-76.
19. Villar AL. Déficit de atención con/sin Hiperactividad. Tratamiento Farmacológico. *Rev. Psiquiatria psicología del niño y adolescente* 2001; 4 (1): 72-76.
20. Martinez Q, Lugo G. Anestesia total intravenosa con propofol-ketamina: utilidad de la premedicación con clonidina. *Rev. Mex. Anestesiología* 2006. 29 (3): 147-151.
21. Montazeri K, Kashefi P, Honarmand A, Safavi M, Hirmanpour A. Atenuation of the pressor response to direct laryngoscopy and tracheal intubación: oral clonidine vs oral gabapentin premedication. *JRMS*, 2011; 16.
22. Kalajdzija M, Ibrahim C, Prnjavorac B, LjucaS. Influence of Clonidine on the Chemodynamic Stability and Stress Response in the Course of Surgery on General Anesthesia. *Med Arch* 2011; 65 (4): 210-212.
23. Perez DP. Manejo anestésico de la hipertensión arterial. Habana, Cuba : *Rev Cuabna Cir*, 2003; 42 ene-mar.

24. Hilari MC. Vivir bajo Presión. El estrés. barcelona : Oceano., 2000;2: 42 – 46.
25. Padgett DA, Glaser R. How stress influences the immune response. s.l. : Trends in Immunology, 2003; 24 (8): 444-448.
26. Pérez L L. Comparación entre nubain sp vs nubain sp con clonidina en analgesia postoperatoria en pacientes sometidos a cirugía perianal. Rev Fac Med UNAM, 2003; 46 (2)
27. De la Parte PL. Manejo anestésico de la hipertension arterial. Habana Rev. Cubana Cir 2003; 42 (1)
28. Mayol J, Aemurrio R, Álvarez J. Problemas clínicos tras la cirugía de la vesícula y de las vías biliares. Hospital Clínico San Carlos Madrid Revista gastroenterología 2000; 2: 87-96.

13. ANEXOS.

ANEXO 1

Clasificación del Estado Físico de la American Society of Anesthesiologists (ASA)

Estado físico I. **Paciente sano.**

Estado físico II. **Enfermedad sistémica controlada.**

Estado físico III. **Enfermedad sistémica descontrolada, pero no incapacitante.**

Estado físico IV. **Enfermedad sistémica incapacitante, con amenaza constante de la vida.**

Estado físico V. **Paciente moribundo con poca oportunidad de sobrevivir con o sin cirugía.**

Estado físico VI. **Paciente con muerte cerebral donador de órganos.**

FUENTE:Luna OP, Hurtado RC, Romero BJ- El ABC de la Anestesiología. México,Alfil. 2011:3

ANEXO 2.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE: _____ No. ISSEMYM: _____
 sexo: _____ Edad: _____ Diagnostico: _____
 Fecha: _____ Cirugía programada. _____

hora toma clonidina:

	FC	TAM	CAM	Fenta		FC	TAM	CAM	Fenta
Basal.									
Intubación:					22				
Incisión de piel					23				
					24				
Seguimiento					25				
1					26				
2					27				
3					28				
4					29				
5					30				
6					31				
7					32				
8					33				
9					34				
10					35				
11					36				
12					37				
13					38				
14					39				
15					40				
16					41				
17					42				
18					43				
19					44				
20					45				
21					46				

_____ Perdidas hemáticas: _____

ANEXO 3

CONSENTIMIENTO INFORMADO.

EFFECTOS DE LA PREMEDICACIÓN CON CLONIDINA EN EL COMPORTAMIENTO HEMODINÁMICO EN LOS PACIENTES SOMETIDOS A COLECISTECTOMÍA ABIERTA EN EL HOSPITAL DE CONCENTRACIÓN SATÉLITE DE JULIO A DICIEMBRE DEL 2011.

La Universidad Autónoma del Estado de México realiza estudios sobre el estado perioperatorio del pacientes sometidos a cirugía en el Hospital ISSEMYM Satélite. El procedimiento quirúrgico implica un estrés para el paciente que es sometido a cirugía, y este a su vez se ve reflejado en una respuesta fisiológica. Por lo cual se han desarrollado instrumentos para disminuir el impacto de esta respuesta en virtud de mejorar el estado perioperatorio del paciente.

Este estudio pretende conocer si el uso de un coadyuvante (clonidina) puede ayudar a mejorar el estado perioperatorio del paciente. Si usted consiente su participación en dicho estudio, únicamente tomará una dosis de clonidina calculada por kilo de peso previo a la cirugía. Para lo cual se solicita bajar media hora antes de que inicie su procedimiento. Se medirá frecuencia cardíaca y tensión arterial de forma sistemática durante todo el procedimiento quirúrgico.

RIESGOS DEL ESTUDIO.

Como todos los medicamentos tiene riesgo de causar reacción de hipersensibilidad o alergia. Para lo cual se cuenta con todos los medios para dar manejo inmediato.

COSTO DE LA PARTICIPACIÓN.

La participación del estudio no tiene ningún costo para el paciente.

CONFIDENCIALIDAD.

Toda la información obtenida en el estudio es completamente confidencial, solamente los miembros del equipo de trabajo conocerán los resultados y la información.

BENEFICIOS DEL ESTUDIO

Es importante señalar que con su participación en ese estudio ayudará a mejorar los conocimientos en el campo de la salud peri operatoria.

Yo, _____ he sido informado(a) del objetivo del estudio, he conocido los riesgos, beneficios y confidencialidad de la información obtenida. Entendiendo que la participación en el estudio es gratuita. He sido informado de la forma de cómo se realizará el estudio y de cómo se tomaran las mediciones.

Por lo anterior acepto voluntariamente participar en la investigación de:

EFFECTOS DE LA PREMEDICACIÓN CON CLONIDINA EN EL COMPORTAMIENTO HEMODINÁMICO EN LOS PACIENTES SOMETIDOS A COLECISTECTOMÍA ABIERTA EN EL HOSPITAL DE CONCENTRACIÓN SATÉLITE DE JULIO A DICIEMBRE DEL 2011.

Firma _____ Fecha _____

Dirección: _____

Nombre del Paciente: _____

Fecha de nacimiento: _____